

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



51

Int. Cl. 2:

**C 07 D 513/04**

C 07 D 498/04

A 61 K 31/55

13 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES PATENTAMT**

**DE 27 07 269 A 1**

Behördenamt

# Offenlegungsschrift

**27 07 269**

11

Aktenzeichen:

P 27 07 269.1

20

Anmeldetag:

19. 2. 77

22

Offenlegungstag:

24. 8. 78

43

31

Unionspriorität:

32 33 31

64

Bezeichnung:

**Heterocyclische Stickstoffverbindungen und Verfahren zu ihrer Herstellung**

71

Anmelder:

**Hoechst AG, 6000 Frankfurt**

72

Erfinder:

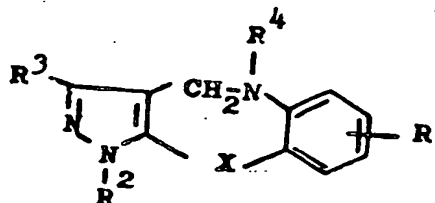
**Lattrell, Rudolf, Dipl.-Chem. Dr., 6240 Königstein;  
Bartmann, Wilhelm, Dipl.-Chem. Dr., 6232 Neuenhain; Musil, Josef, Dr.,  
6240 Königstein; Granzer, Erhold, Dipl.-Chem. Dr.Dr., 6233 Kelkheim**

**DE 27 07 269 A 1**

ANSPRÜCHE

1.) Verbindungen der Formel

2707269



I

worin bedeuten:

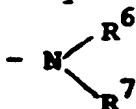
X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

$R^1$  Wasserstoff oder eine oder mehrere gleiche oder verschiedene  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylmercapto-, Halogen-, Trifluoromethyl-, Nitro-, Carboxy-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxycarbonyl-, Di- $C_1$ - $C_4$ -Alkylamino- oder Amidinogruppen, die an jede verfügbare Position des Phenylrestes gebunden sein können;

$R^2$  einen  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-,  $C_5$ - $C_7$ -Cycloalkyl-, Benzyl- oder Phenylrest, wobei der Phenylrest mit den Resten  $R^1$  substituiert sein kann;

$R^3$  Wasserstoff, einen  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-,  $C_5$ - $C_7$ -Cycloalkyl-, Benzyl- oder Phenylrest, der mit den Substituenten  $R^1$  substituiert sein kann;

$R^4$  Wasserstoff oder eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe, die ihrerseits substituiert sein kann mit einer  $C_1$ - $C_4$ -Dialkylamino-, einer Carboxy-, einer  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxycarbonylgruppe, einer Nitrilgruppe oder der Imidazolin-2-yl-gruppe oder einen Imidazolin-2-yl-rest, oder einen Acylrest der Formel  $-CO(CH_2)_nR^5$ , worin  $n = 0, 1, 2$  sind und worin  $R^5$  Chlor,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyloxy, wobei die Alkylgruppe substituiert sein kann mit einer  $C_1$ - $C_4$ -Dialkylaminogruppe, worin  $R^5$ , wenn  $n = 0$  ist, eine Amino- oder Hydrazino- oder alkylierte bzw. acylierte Hydrazinogruppe sein kann, worin weiterhin  $R^5$  den Rest

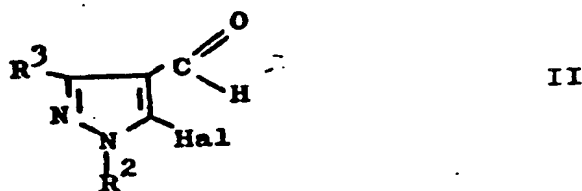


809834/0243

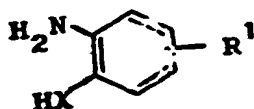
ORIGINAL INSPECTED

bedeuten kann, worin  $R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, oder einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellen, der substituiert sein kann durch Hydroxy- und/oder Mono- oder Di- $C_1$ - $C_4$ -Alkylaminogruppen und wobei die Alkylreste auch gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 8-gliedrigen Ring bilden können, und worin eines der Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom ersetzt sein kann und wobei das Wasserstoffatom am letzteren substituiert sein kann durch eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe, die substituiert sein kann mit der Hydroxy-, Äthylendioxy- oder Trimethyldioxygruppe oder der Phenylgruppe sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man (a) einen 5-Halogenpyrazol-4-carbaldehyd der Formel II

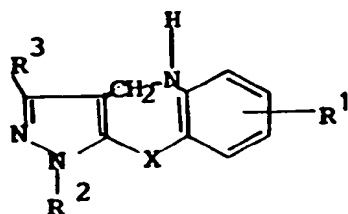


worin Hal Chlor oder Brom,  $R^2$  und  $R^3$  die zur Formel I genannten Bedeutungen haben, mit einem o-Aminophenol ( $X = O$ ) oder einem o-Aminothiophenol ( $X = S$ ) der Formel III



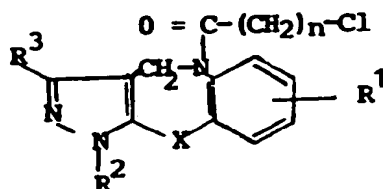
umsetzt, worin  $R^1$  die zur Formel I genannte Bedeutung hat und  
(b) gegebenenfalls das Reaktionsprodukt zur Verbindung

809834/0243

- 21 -  
3(I mit  $R^4 = H$ )

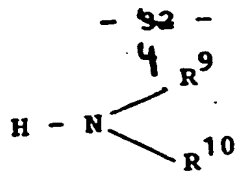
reduziert und

- (C<sub>1</sub>) diese Verbindung gegebenenfalls mit einer Verbindung der Formel  $YR^8$  umsetzt, worin Y Chlor oder Brom und  $R^8$  eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, die substituiert sein kann mit einer C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylaminogruppe, einer Carboxy-, einer C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, einer Cyano- oder Imidazolin-2-yl-gruppe oder
- (C<sub>2</sub>) mit Formaldehyd/Kaliumcyanid in eine Cyanomethylverbindung überführt und dann mit 1,2-Diaminoäthan eine 5-Imidazolin-2-yl-methylverbindung I herstellt oder
- (C<sub>3</sub>) mit Benzoylisothiocyanat einen Benzoylthioharnstoff herstellt, der in bekannter Weise in eine Imidazolin-2-yl-verbindung I übergeführt wird oder
- (C<sub>4</sub>) mit Säurechloriden, Säureanhydriden oder Phosgen umsetzt, wobei mit bifunktionellen Säurederivaten Verbindungen der Struktur V



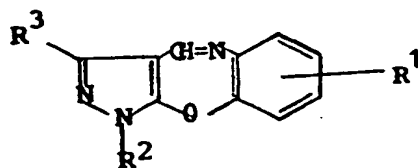
mit  $n = 0, 1$  oder  $2$  erhalten werden, die mit Ammoniak, Hydrazin, Alkoholen oder Aminen

809834/0243



worin  $\text{R}^9$  und  $\text{R}^{10}$  die Bedeutung von  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  haben, umgesetzt werden.

3. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der in Anspruch 1 genannten Formel I gegebenenfalls mit üblichen pharmazeutischen Trägern und/oder Stabilisatoren, in eine therapeutisch geeignete Anwendungsform bringt.
4. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung der in Anspruch 1 genannten Formel I oder bestehend aus einer solchen Verbindung.
5. Verwendung einer Verbindung der in Anspruch 1 genannten Formel I in Arzneimitteln oder als Arzneimittel.
6. Die Verbindung der Formel IV



worin  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  die zur Formel I genannte Bedeutung haben.

809834/0243

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

- 5 -

Aktenzeichen:

HOE 77/F 029

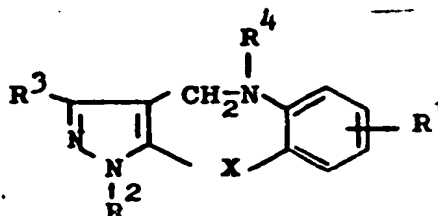
Datum: 18. Februar 1977

Dr. MD/cr

HETEROCYCLISCHE STICKSTOFFVERBINDUNGEN UND VERFAHREN ZU  
IHRER HERSTELLUNG

Die Erfindung betrifft neue heterocyclische Stickstoffverbindung die als pharmakologische Mittel geeignet sind und Verfahren zu ihrer Herstellung. Sie betrifft besonders neue Pyrazolo-oxazepin- und Pyrazolo-thiazepinverbindungen, die wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere harnsäuresenkende sowie analgetische und antiphlogistische, Herz-Kreislauf wirksam und psychotrope Eigenschaften besitzen.

Gegenstand der Erfindung sind daher Pyrazolo-oxazepine und Pyrazolo-thiazepine der Formel I



I

worin bedeuten:

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

- $R^1$  Wasserstoff oder einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten, die an jede der verfügbaren Positionen des Phenylrests gebunden sein können; solche Substituenten sind z.B.  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylmercapto-, Halogen-, Trifluoromethyl-, Nitro-, Carboxy-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-carbonyl-, Di- $C_1$ - $C_4$ -Alkylamino- oder Amidinogruppen,
- $R^2$  einen  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-,  $C_5$ - $C_7$ -Cycloalkyl-, Benzyl- oder Phenylrest, wobei der Phenylrest mit den Resten  $R^1$  substituiert sein kann,
- $R^3$  Wasserstoff, einen  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-,  $C_5$ - $C_7$ -Cycloalkyl-,

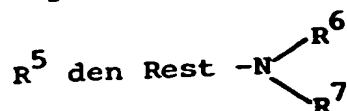
809834/0243



- 2 -  
6

Benzyl- oder Phenylrest, der mit den Substituenten  $R^1$  substituiert sein kann,

$R^4$  Wasserstoff oder eine  $C_1-C_4$ -Alkylgruppe, die substituiert sein kann mit einer  $C_1-C_4$ -Dialkylamino-, einer Carboxy-, einer  $C_1-C_4$ -Alkoxycarbonylgruppe, einer Nitrilgruppe oder der Imidazolin-2-yl gruppe, oder einen Imidazolin-2-yl-rest, oder einen Acylrest der Formel  $-CO(CH_2)_n R^5$ , worin  $n = 0, 1, 2$  sind und worin  $R^5$  Chlor,  $C_1-C_4$ -Alkyloxy, wobei die Alkylgruppe substituiert sein kann mit einer  $C_1-C_4$ -Dialkylaminogruppe, worin  $R^5$  eine Amino-, Hydrazino- oder eine alkylierte bzw. acylierte Hydrazinogruppe sein kann, worin weiterhin



bedeutet, worin  $R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, oder einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellen, der substituiert sein kann durch Hydroxy und/oder Mono- oder Di- $C_1-C_4$ -Alkylaminogruppen und wobei die Alkylreste auch gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 8-gliedrigen Ring bilden können, und worin eines der Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom ersetzt sein kann und wobei das Wasserstoffatom am letzteren substituiert sein kann durch eine  $C_1-C_4$ -Alkylgruppe, die substituiert sein kann mit der Hydroxy, Äthylen-dioxy oder Trimethylen-dioxygruppe oder der Phenylgruppe

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Als bevorzugte Substituenten kommen in Betracht:

Für  $R^1$ : Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Chlor, Methoxy, Methoxycarbonyl und Amidino;

Für  $R^2$ :  $C_1-C_4$ -Alkyl, insbesondere die Methyl- oder Äthylgruppe, Phenyl, Benzyl und Cyclohexyl;

809834/0243

- 3 -  
4

Für  $R^3$ : Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, insbesondere die Methyl-, Äthyl- oder die Isopropylgruppe, Phenyl;

Für  $R^4$ : Wasserstoff, Carboxymethyl, Cyanomethyl, Imidazolin-2-yl-methyl, Imidazolin-2-yl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppen, insbesondere  $C_1$ - und  $C_3$ -Alkylgruppen, die durch Dialkylaminogruppen substituiert sind, z.B. 2-Dimethylamino-, 2-Diäthylaminoäthyl, 3-Dimethylaminopropyl- oder 3-Diäthylaminopropyl, Acylreste der Formel  $-CO(CH_2)_n R^5$ , mit  $n = 0, 1, 2$ , in denen  $R^5$  Chlor, z.B. Chloroformyl, Chloracetyl, 3-Chloropropionyl; oder falls  $n = 0$  ist,  $R^5$   $C_1$ - $C_4$ -alkyloxy, die mit Dialkylaminoresten substituiert sind, z.B. 2-Diäthylaminoäthyloxycarbonyl, 3-Dimethylaminopropyloxycarbonyl, oder  $R^5$  Hydrazino z.B. Hydrazinocarbonyl, Dimethylhydrazinocarbonyl oder acylierte Hydrazinoreste, z.B. Octanoylhydrazinocarbonyl, bedeutet; worin weiterhin

$n = 0, 1, 2$  und  $R^5$  den Rest  $N \begin{matrix} \nearrow R^6 \\ \searrow R^7 \end{matrix}$  bedeutet, worin  $R^6$  und

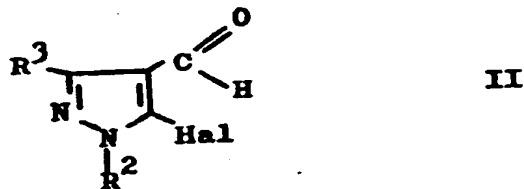
$R^7$  Wasserstoff, z.B. Carbamoyl, oder  $R^6$  Wasserstoff und  $R^7$  einen  $C_1$ - $C_4$ -alkylrest, der durch Hydroxy und / oder Stickstofffunktionen substituiert sein kann, z.B. 2-Methylaminoäthylcarbonyl, 3-Isopropylamino-2-hydroxypropylaminocarbonyl, oder worin  $R^6$  und  $R^7$   $C_1$ - $C_4$ -alkylreste, z.B. Dimethylaminomethylcarbonyl, 2-Dimethyl-

809834/0243

- 4 8

Aminoäthylcarbonyl, oder worin  $R^6$  und  $R^7$  gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5 bis 8-gliedrigen Ring bilden können, worin eines der Kohlenstoffatome durch Sauerstoff oder Stickstoff ersetzt sein kann, wobei das Wasserstoff des letzteren substituiert sein kann durch Alkyl- oder substituierte Alkylgruppen, z.B. Pyrrolidino-, Piperidinomethyl-, Hexamethyleniminoäthyl-, Morpholinomethyl-, Morpholinoäthyl-, 4-Methylpiperazino-, 4-Methylpiperazinomethyl-, 4-Methylpiperazinoäthyl-, 4-(2-Hydroxyäthyl)piperazino-, 4-(2-Hydroxyäthyl)piperazinomethyl- oder 4-(2-Hydroxyäthyl)piperazinoäthylcarbonyl.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man einen 5-Halogen-pyrazol-4-carbaldehyd der Formel II



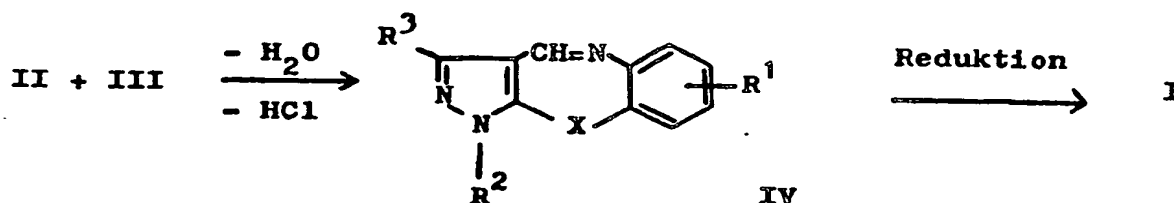
worin Hal Chlor oder Brom,  $R^2$  und  $R^3$  die zur Formel I genannte Bedeutung haben, mit einem o-Aminophenol ( $X=O$ ) oder einem o-Aminothiophenol ( $X=S$ ) der Formel III umgesetzt, worin  $R^1$  die zur Formel I genannte Bedeutung hat.



809834/0243

9 - 5 -

Als Reaktionsprodukt entsteht dabei bei Verwendung von o-Aminophenolen der Formel III ( $X=O$ ), die Dehydroverbindung der Formel IV ( $X=O$ ), die in einem zweiten Reaktionsschritt durch Reduktion in I übergeführt wird. Bei Verwendung von o-Aminothiophenolen III ( $X=S$ ) wird im allgemeinen direkt das Kondensationsprodukt I gebildet.



Bei der Verfahrensweise werden die Ausgangskomponenten II und III vorzugsweise in äquivalenter Menge oder bis zu 20 proz. Überschuß einer Komponente angewendet. Als Lösungsmittel kommen, sofern sie zur Umsetzung verwendet werden, organische Lösungsmittel wie Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Trichlorbenzol, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyäthan, Diäthylenglykol-dimethyläther, N',N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, 1-Methyl-2-pyrrolidon, Alkohole wie Methanol und Äthanol, Glykole wie Äthylenglykol und Propylenglykol oder Eisessig in Frage. Die Reaktion wird im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 0 und 180°, vorzugsweise zwischen 60 und 120° ausgeführt. Zur Beschleunigung der HCl-Abspaltung ist insbesondere bei Verwendung von o-Aminophenolen III ( $X=O$ ) als Ausgangskomponente ein Zusatz von tertiären Aminen wie Triäthylamin oder Pyridin von Vorteil, die in mindestens äquivalenten Mengen verwendet werden. Die Kondensationsprodukte I bzw. IV können direkt in

809834/0243

10 - 6 -

Form der Hydrochloride isoliert werden, oder bei Verwendung von tertiären Aminen, als freie Basen, die nach beendeter Reaktion durch geeignete pH-Wert-Einstellung in Säure-additionssalze übergeführt werden können.

Die Reduktion der Schiffbasenbindung in den Produkten IV unter Bildung der Verbindungen I wird mit Reduktionsmitteln ausgeführt, wie sie in der Literatur (F. Möller und R. Schröter, Methoden der organischen Chemie Houben-Weyl-Band XI / 1 S. 602 ff, Georg-Thieme Verlag Stuttgart 1957) beschrieben sind, z.B. katalytisch aktiviertem Wasserstoff, Natrium in Gegenwart von Alkoholen, Metallhydriden, wie  $\text{LiAlH}_4$  oder  $\text{NaBH}_4$ , wobei vorzugsweise Natriumborhydrid in Gegenwart von Methanol verwendet wird.

Die nach der Verfahrensweise erhaltenen Produkte I, worin  $\text{R}^3$  Wasserstoff bedeutet; werden sodann nach an sich bekannten Methoden in andere erfindungsgemäße Verbindungen übergeführt. So läßt sich die sekundäre Amingruppe, wenn notwendig nach Überführung in ein Metallderivat, mit Alkylierungsmitteln  $\text{YR}^8$  alkylieren, worin Y Chlor oder Brom, und  $\text{R}^8$  eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkoxy-carbonylgruppe oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylgruppe, die substituiert sein kann mit einer  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Di-alkylaminogruppe, einer Carboxy-,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkoxy-carbonyl-, einer Cyano- oder Imidazolin-2-yl-gruppe, bedeutet,

oder die Amingruppe wird mit Formaldehyd/Kaliumcyanid in eine Cyanomethylverbindung (I,  $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CN}$ ) übergeführt, die mit 1,2-Diaminoäthan eine 5-Imidazolin-2-yl-methylverbindung I liefert. Analog kann z.B. I ( $\text{R}^4 = \text{H}$ ) mit Benzoylisothiocyanat in einen Benzoylthioharnstoff und dieser in bekannter Weise in eine Imidazolin-2-yl-verbindung I, worin  $\text{R}^4$  Imidazolin-

809834/0243

- 7 -

2-yl ist, übergeführt werden. Analog kann die sekundäre Aminfunktion acyliert werden, z.B. mit reaktiven Säurechloriden bzw. Säureanhydriden oder mit Phosgen. In den nach Reaktion mit bifunktionellen Säurederivaten, z.B. mit Phosgen, Chloracetylchlorid oder  $\beta$ -Chlorpropionsäurechlorid erhaltenen Verbindungen I, worin  $R^4$  den Acylrest- $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{Cl}$  mit  $n = 0, 1, 2$  bedeutet, läßt sich das Chlor in an sich bekannter Weise mit Hydrazin, Ammoniak, Alkoholen oder Aminen  $\text{HN} \begin{matrix} \nearrow R^9 \\ \searrow R^{10} \end{matrix}$ , worin  $R^9$  und  $R^{10}$  die Bedeutung von  $R^6$  und  $R^7$  haben, umsetzen.

Die genannten Reaktionen werden nach Standardmethoden ausgeführt z.B. in Gegenwart oder Abwesenheit von Lösungsmitteln, Katalysatoren oder Kondensationsmitteln und/ oder inerten Atmosphären sowie bei niedrigen, bei Raumtemperaturen oder bei erhöhten Temperaturen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in freier Form oder als Salze isoliert, je nach den angewandten Reaktionsbedingungen. Salze können nach üblichen Methoden, z.B. mit Alkalien oder Ionenaustauschern in die freien Basen übergeführt werden. Die freien Basen können nach Reaktion mit anorganischen oder organischen Säuren in physiologisch verträgliche Salze übergeführt werden. Solche Säuren sind z.B. Chlor- oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische Carbonsäuren oder Sulfonsäuren, wie z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Schleimsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Zitronensäure, Oxal-

809834/0243

- 8 -  
12

säure, Apfelsäure, Ascorbinsäure, Aminosalicylsäure, Nicotinsäure, Methansulfonsäure, Hydroxyäthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder synthetische Harze, die saure Gruppen enthalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind neue Verbindungen, die als chemische Zwischenprodukte und als pharmakologische Mittel geeignet sind. Die Anwendung bestimmter erfindungsgemäßer Verbindungen als Zwischenprodukte zur Herstellung anderer erfindungsgemäßer Verbindungen würde oben bereits beschrieben. Als pharmakologische Mittel zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen verschiedene Wirkungen, z.B. analgetische- und antiphlogistische-, antidepressive und Herz-Kreilauf-Wirksamkeit, die sich insbesondere in einer antiarrhythmischen Aktivität äußert. Besonders wertvoll sind die harnsäuresenkenden Eigenschaften. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen sowohl urikosurische als auch urikostatische Wirksamkeit, die in Einzelfällen mit diuretischer Wirksamkeit gekoppelt ist und eignen sich deshalb zur Therapie von Hyperurikämien verschiedener Genese.

Die Reaktionsprodukte der Formel IV mit X = Sauerstoff sind ebenfalls neu und weisen eine analgetische und antiphlogistische Wirkung auf. Außerdem dienen sie als Zwischenprodukte zur Herstellung anderer erfindungsgemäßer Verbindungen.

809834/0243

Die neuen Verbindungen können entweder allein oder mit physiologisch verträglichen Hilfs- oder Trägerstoffen vermischt angewandt werden. Sie können oral, perenteral oder intravenös verabreicht werden. Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür üblichen Substanzen vermischt und durch übliche Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Steckkapseln, wäßrige, alkoholische oder ölige Suspensionen oder wäßrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Magnesiumcarbonat, Milchzucker oder Maisstärke unter Zusatz anderer Stoffe wie z.B. Magnesiumstearat verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- oder Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösungsmittel kommen besonders pflanzliche und tierische Öle in Betracht wie z.B. Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Als Lösungsmittel der entsprechenden physiologisch verträglichen Salze der aktiven Verbindungen für eine intravenöse Applikation kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole wie z.B. Äthanol, Propandiol oder Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie z.B. Glukose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert jedoch nicht beschränkt.

809836/0243



14

Beispiel 1:3-Methyl-1-phenyl-benzo-[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepin

Ein Gemisch aus 265 g (1,2 Mol) 5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-pyrazol-4-aldehyd, 157 g (1,44 Mol) o-Aminophenol und 2,4 l Toluol wird 1,5 Stunden unter Rühren unter Rückfluß erhitzt. Sodann werden 216 ml Triäthylamin zugegeben und noch 15 Stunden bei 80°C gerührt. Die erkaltete Lösung wird in ein Gemisch aus 2 l Wasser und 2 l konz. Salzsäure gegossen und 1 Stunde gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 600 ml Toluol gewaschen. Die wässrige Phase wird sodann mit wässriger Natronlauge alkalisch gestellt, wobei die Titelverbindung ausfällt. Es wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert und man erhält gelbliche Kristalle vom Schmp. 115 - 116°C. Eine Probe der freien Base wird in Aceton gelöst und mit einem geringen Überschuß einer 20 proz. Lösung von Chlorwasserstoff in Äthanol versetzt. Der ausgefallene Feststoff, der das Monohydrochlorid darstellt, wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet und schmilzt dann bei etwa 150°C unter Zersetzung.

Beispiel 2:3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepin

Zu einer Suspension von 275 g (1 Mol) 3-Methyl-1-phenyl-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepin in 2,5 l Methanol werden unter Kühlen und Rühren während 1 Stunde eine Lösung von 130 g Natriumborhydrid in 500 ml Wasser zugetropft. Unter

809834/0243

15

Unter starker Gasentwicklung steigt die Temperatur auf max. 4. Es wird 1 Stunde nachgerührt, sodann 1 l Wasser zugegeben und der ausgefallene Feststoff nach 3 Stunden abgesaugt. Es wird mit Wasser neutral gewaschen und das noch feuchte Produkt aus Alkohol umkristallisiert. Man erhält gelbliche Kristalle vom Schmp. 116 - 117°C. Das Hydrochlorid schmilzt bei etwa 160°C unter Zersetzung.

Beispiel 3:

7-Chlor-3-methyl-1-phenyl-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepin

Ein Gemisch aus 220 g (1 Mol) 5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-pyrazol-4-aldehyd, 145 g (1 Mol) 2-Amino-4-chlor-phenol, und 2 l Toluol wird 1 Stunde am Wasserabscheider unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Hierbei gehen 18 ml Wasser über. Es wird abgekühlt, 150 ml (1,1 Mol) Triäthylamin zugegeben und 22 Stunden bei 65°C gerührt. Die rotgelbe Lösung wird sodann in ein Gemisch 1 l konz. Salzsäure und 1,5 l Wasser eingerührt. Der ausgefallene gelbe Feststoff wird abgesaugt, mehrmals mit Toluol, dann mit Eiswasser gewaschen und getrocknet. Er ist das Monohydrochlorid der Titelverbindung Schmp. 202 - 204°C (Zersetzung).

Durch Lösen in Methanol, Zugabe von überschüssiger verdünnter Natronlauge und Extraktion mit Methylendichlorid wird die freie Base als gelber Feststoff erhalten. Schmp. 132 - 133°C (aus Äther : Diisopropyläther 1 : 1)

809834/0243

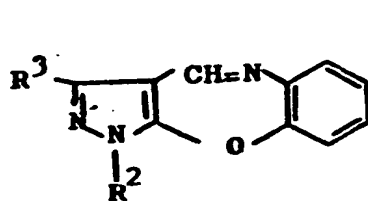
Beispiel 4:

16

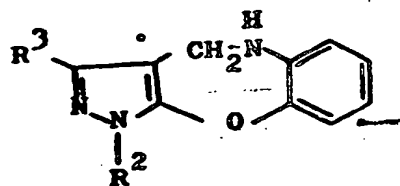
7-Chlor-3-methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo-  
[4,3-f]-[1,4]-oxazepin

Aus 201 g (0,65 Mol) 7-Chlor-3-methyl-1-phenyl-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepin in 2 l Methanol und 100 g Natriumborhydrid in 400 ml Wasser in Analogie zu Beispiel 2. Die Reaktionslösung wird dreimal mit je 500 ml Methylenchlorid extrahiert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der kristalline Rückstand wird mit Diisopropyläther aufgeschlämmt, abgesaugt und mit Diisopropyläther gewaschen. Gelbbraune Kristalle vom Schmp. 139 - 140°. Das Hydrochlorid schmilzt bei ca 190°C unter Zersetzung.

Nach dem Verfahren der Beispiele 1 und 3 werden die folgenden substituierten Benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepine A der Tabelle 1 aus äquimolaren Mengen der entsprechenden 5-Chlor-pyrazol-4-aldehyde und o-Aminophenol dargestellt und gemäß Beispiel 2 in die Dihydroverbindungen B übergeführt

T A B E L L E 1

A



B

809834/0243

17

Beispiel	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A Hydrochlorid Schmp. °C	B Hydrochlorid Schmp. °C
5	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	160/Zers	185/Zers
6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	175/Zers	195/Zers
7	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	168/Zers	175/Zers
8	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	173/Zers	165/Zers
9	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	143/Zers	155/Zers

Beispiel 10:

3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-  
[1,4]-thiazepin

Ein Gemisch aus 220 g (1 Mol) 5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-pyrazol-4-aldehyd, 125 g (1 Mol) o-Amino-thiophenol und 21 Toluol werden 30 min unter Rühren zum Sieden erhitzt. Der ausgefallene gelbe Kristallbrei wird nach dem Erkalten abgesaugt und mit Toluol gewaschen und getrocknet. Er stellt das Monohydrochlorid der Titelverbindung dar; Schmp. 148 - 150°C unter Zersetzung.

Die freie Base wird aus dem Hydrochlorid in Analogie zu Beispiel 3 dargestellt.

Gelbe Kristalle, Schmp. 103 - 104°C nach Umkristallisieren aus Äthanol.

Beispiel 11:

5-[2-(Diäthylamino)-äthyl]-3-methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo  
[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepin

Ein Gemisch aus 21 g (0,075 Mol) 3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-

- 14 -

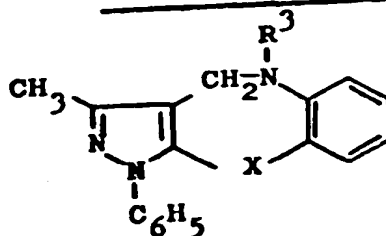
ORIGINAL INSPECTED

benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepin, 7,5 g Natriumhydrid (60 proz. in Mineralöl, 0,15 Mol) und 150 ml Dioxan werden 2 Stunden bei 50° gerührt. Sodann werden 20 g (0,147 Mol) Diäthylaminoäthylchlorid zugegeben und 20 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird die Suspension langsam in ein Gemisch aus 500 ml Wasser, 200 ml Isopropanol und 500 ml Methyldichlorid eingerührt, die org. Phase abgetrennt und mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels verbleibt die Titelverbindung als Öl.

Dieses wird in 100 ml Isopropanol gelöst, zur heißen Lösung eine Lösung von 7,6 g Oxalsäure in 15 ml Isopropanol zugegeben und 5 min unter Rückfluß gehalten. Nach Zugabe von 300 ml Aceton scheidet sich ein farbloser Kristallbrei des Oxalats ab, der abgesaugt und mit Aceton gewaschen wird. Schmp. 168 - 170°C.

Die alkylierten Benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepine (X=O) bzw. -thiazepine (X=S) der Tabelle 2 werden nach dem Verfahren des Beispiels 11 aus den unsubstituierten Verbindungen ( $R^3=H$ ) und den entsprechenden Dialkylaminoalkylchloriden dargestellt.

T A B E L L E 2



809834/0243

Beispiel	X	R <sup>3</sup>	Oxalat Schmp. °C
12	O	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	184-187°
13	S	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	212°
14	S	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	203°

**Beispiel 15:**

(3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-thiazepin-5-yl)-essigsäure

Ein Gemisch aus 44 g (0,15 Mol) 3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-thiazepin, 9 g Natriumhydrid und 400 ml Dioxan werden 1 Stunde bei 90° gehalten und sodann nach Zugabe von 50 g (0,3 Mol) Bromessigsäureäthylester 12 Stunden unter Rückfluß gehalten. Es wird wie im Beispiel 11 aufgearbeitet, der harzige Rückstand der organischen Phase, der den Äthylester der Titelverbindung darstellt, sodann in 250 ml Äthanol gelöst und nach Zugabe einer Lösung von 50 g Kaliumhydroxid in 150 ml Wasser 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit verdünnter Salzsäure neutralisiert, wobei die freie Säure ausfällt. Es wird abgesaugt, mit Wasser mehrmals und mit Äther gewaschen und getrocknet. Schmp. 162 - 184°.

Eine Probe der Säure wird in Methanol gelöst, mit der äquivalenten Menge Natrium in Methanol gelöst, versetzt und eingeeengt. Das Natriumsalz fällt in Form hellgelber Kristalle aus, die abgesaugt und mit Äther gewaschen werden.

Schmp. 200°C/Zers.

809834/0243

Beispiel 16:

90

3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-thiazepin-5-carbonsäuremethylester

Ein Gemisch aus 6 g (20mmol) 3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-thiazepin, 3,2 ml Pyridin und 70 ml Chloroform wird bei 0° mit einer Lösung von 3,2 ml (30 mmol) Chlorameisensäuremethylester in 20 ml Chloroform versetzt. Es wird 5 Stunden bei 40° gerührt, sodann mit verdünnter Salzsäure und mit Wasser gewaschen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand der organischen Phase aus Alkohol umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle vom Schmp. 173 - 174°C.

Beispiel 17:5-Cyanomethyl-3-methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-thiazepin

Zur Lösung von 29,3 g (0,1 Mol) 3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-thiazepin in 90 ml Essigsäure werden 3,3 g (0,11 Mol) Paraformaldehyd gegeben und die gebildete Suspension 15 min gerührt. Unter Rühren und Kühlen wird sodann bei 13 - 15°C eine Lösung aus 7,8 g (0,12 Mol) Kaliumcyanid in 15 ml Wasser zugegeben. Es wird langsam auf 50° erwärmt, wobei eine klare Lösung entsteht und 3 Stunden bei 50° belassen. Nach dem Erkalten werden 5 ml 35 proz. Formaldehydlösung und tropfenweise 50 ml Wasser zugegeben. Es scheidet sich ein Öl ab, das fest wird. Nach 24 Stunden wird der Feststoff abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen

809834/0243

21

und aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 136 - 137°C.

Beispiel 18:

5-(2-Imidazolin-2-yl-methyl)-3-methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-  
benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-thiazepin

Ein Gemisch aus 16,6 g (0,06 Mol) 3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydrobenzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-thiazepin, 18 g (0,3 Mol) 1,2-Diaminoäthan und 0,3 ml Schwefelkohlenstoff werden 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Es wird auf 80° gekühlt, 50 ml Äthylacetat zugegeben, der ausfallende Kristallbrei nach 3 Stunden abgesaugt und mit Wasser sowie Äthylacetat gewaschen und getrocknet. Schmp. 183 - 185°C.

Das Monohydrochlorid wird mit äthanolischer Salzsäure in Aceton als Lösungsmittel gemäß Beispiel 1 dargestellt. Farblose Kristalle, Schmp. 241 - 243°C (Zers.)

Beispiel 19:

5-(2-Imidazolin-2-yl)-3-methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo  
[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-thiazepin

a) Durch Zutropfen von 13 ml (0,11 Mol) Benzoylchlorid zur Lösung von 8,5 g (0,11 Mol) Ammonrhodanid in 30 ml Aceton und 5 min Erhitzen unter Rückfluß wird eine Lösung von 0,11 Mol Benzoylisothiocyanat bereitet. Zur 50° warmen Lösung wird sodann eine Lösung von 29,3 g (0,1 Mol) 3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-thiazepin in 50 ml Aceton zugetropft und die Mischung noch 20 min unter Rückfluß gehalten. Es wird

809834/0243



mit Wasser verdünnt, mit Methylenchlorid extrahiert, der Auszug mit Wasser gewaschen und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Methanol verrieben, abgesaugt und getrocknet und man erhält das N-Benzoyl-3-methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-thiazepin-5-carbothioamid vom Schmp. 133 - 135°C.

b) 45,7 g (0,1 Mol) des nach Verfahren a) erhaltenen Thioamids, 240 ml 2 N Natronlauge und 100 ml Propylenglykol werden 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt, wobei nach 30 min die Abscheidung eines kristallinen Niederschlags beginnt. Es wird abgekühlt, der Feststoff abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet und man erhält das 3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-thiazepin-5-carbothioamid vom Schmp. 113 - 115° nach Umkristallisieren aus Äthanol.

c) 35,2 g (0,1 Mol) des nach Verfahren b) erhaltenen Produkts und 28,4 g (0,2 Mol) Methyljodid werden in 200 ml Methanol 30 min unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der kristalline Rückstand mit Äthylacetat verrieben, abgesaugt und mit Äthylacetat gewaschen und man erhält quantitativ das 3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-thiazepin-5-thiocarboximidsäuremethylester-Hydrojodid vom Schmp. 224 - 226°C.

809834/0243

d) 49,4 g (0,1 Mol) des nach Verfahren c) erhaltenen Hydrojodids und 30 ml (0,56 Mol) 1,2-Diaminoäthan werden bei 130° erhitzt. Nach 15 min ist die Gasentwicklung beendet und die Lösung erstarrt zu einem teilweise kristallinen Gemisch. Es wird noch 15 min bei 130° gehalten, sodann mit Wasser verrieben, abgesaugt und mehrmals mit Wasser gewaschen und man erhält quantitativ die Titelverbindung vom Schmp. 215 - 216°C. Das Monohydrochlorid schmilzt bei 310 - 311°C unter Zersetzung.

Beispiel 20:

3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepin-5-carbonylchlorid

Eine Suspension von 55,4 g (0,2 Mol) 3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepin in 1 l Äthylacetat wird unter Rühren bei 15° mit Phosgen gesättigt und sodann 15 min unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der kristalline Rückstand mehrmals mit Wasser sowie einmal mit Äthylacetat gewaschen und getrocknet. Schmp. 173 - 174°C.

Beispiel 21:

7-Chlor-3-methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepin-5-carbonylchlorid

Aus 31 g (0,1 Mol) 7-Chlor-3-methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepin und Phosgen analog Beispiel 20, Schmp. 129 - 130°.

809834/0243

Beispiel 22:

3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-thiazepin-5-carbonylchlorid

Aus 55,2 g (0,2 Mol) 3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-thiazepin und Phosgen in Analogie zu Beispiel 20. Schmp. 191 - 192°C.

Beispiel 23:

5-Chloracetyl-3-methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepin

Zu einem Gemisch aus 138 g (0,5 Mol) 3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepin, 1,5 l Tetrahydrofuran und 137 ml Triäthylamin werden 113 g (1 Mol) Chloracetylchlorid zugetropft. Hierbei steigt die Temperatur auf 55°C. Es wird 1 Stunde nachgerührt, in Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Auszug wird mit Wasser gewaschen, im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 151 - 152°C.

Beispiel 24:

5-Chloracetyl-3-methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-thiazepin

Aus 147 g (0,5 Mol) 3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-thiazepin und Chloracetylchlorid in Analogie zu Beispiel 23. Farblose Kristalle, Schmp. 214 - 215°C.

809834/0243

Beispiel 25:

5-(3-Chlorpropionyl)-3-methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-  
1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepin

Zu einem Gemisch aus 138 g (0,5 Mol) 3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepin und 1,2 l Toluol werden unter Rühren 163 g (1,3 Mol) 3-Chlorpropionsäurechlorid zugetropft. Unter Entwicklung von Salzsäuregas steigt die Temperatur auf 60°. Es wird noch 10 min unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Es werden farblose Kristalle vom Schmp. 118 - 119°C erhalten.

Beispiel 26:

5-(3-Chlorpropionyl)-3-methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-  
1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-thiazepin

Aus 147 g (0,5 Mol) 3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-thiazepin und 3-Chlorpropionylchlorid in Toluol in Analoge zu Beispiel 25. Die Reaktionslösung wird auf 200 ml im Vakuum eingeengt, der Niederschlag abgesaugt, mit Toluol gewaschen und getrocknet. Schmp. 175 - 176°C.

Beispiel 27:

7-Chlor-5-(3-chlorpropionyl)-3-methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-  
benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepin

Aus 18,7 g (0,06 Mol) 7-Chlor-3-methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepin und 3-Chlorpropionyl

809834/0243

chlorid in Toluol analog Beispiel 25. Gelbliche Kristalle,  
Schmp. 76 - 78°C / Zers. (aus Methanol).

Beispiel 28:

3-Methyl-5-morpholinoacetyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-

1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepin

Ein Gemisch aus 17,7 g (0,05 Mol) 5-Chloroacetyl-3-methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepin, 26 g (0,3 Mol) Morpholin und 150 ml Dioxan werden 1,5 Stunden zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Mischung wird in Eiswasser gegossen, mit Methylenchlorid wird dreimal extrahiert, der Auszug wird mit Wasser gewaschen und im Vakuum abgedampft. Der kristalline Rückstand wird aus Äthylacetat umkristallisiert. Schmp. 212°C.

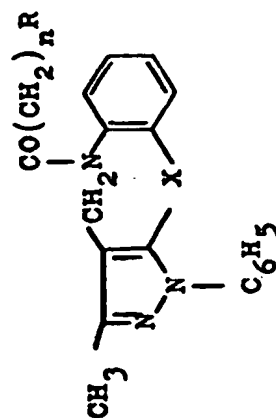
Eine Probe wird in Aceton gelöst, ein geringer Überschuß einer 20 proz. Lösung von Chlorwasserstoff in Äthanol zugegeben, mit Aceton zweimal abgedampft, abgesaugt und getrocknet, und man erhält das Monochlorid, das oberhalb 160° unter Zersetzung schmilzt.

Die Verbindungen der Beispiele 29-43 der Tabelle 3 werden in Analogie zu Beispiel 28 aus den Chlorverbindungen der Beispiele 20, 22, 23, 24, 25 und 26 und den entsprechenden Basen HR hergestellt.

Die Dimethylaminoverbindungen der Beispiele 45 - 48 sowie die Monomethylaminoverbindungen (Beispiele 49, 50) werden mit einem 10-fachen Überschuß an Base in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel und Reaktion im Autoclaven während 12 Stunden bei 60°C erhalten.

809834/0243

T A B E L L E 3



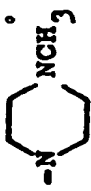


803334/0243

Beispiel-Nr.	X	n	R	Base Schmp °C, (umkristallisiert aus)	Salz (Schmp. °C)
29	0	1		126° (Cyclohexan)	Hydrochlorid > 160° (Zers.)
30	0	1		Harz	Dihydrochlorid 208 - 210° (Zers.)
31	0	1		Harz	Dihydrochlorid (Zers. > 220°)
32	0	2		70-72° (Hexan)	Hydrochlorid (Zers. > 130°)
33	0	2		139° (Äthylacetat)	Hydrochlorid (Zers. > 144°)

2707269

Beispiel-Nr.	X	n	R	Base Schmp °C, (umkristallisiert aus)	Salz (Schmp. °C)
34	0	2		Harz	Dihydrochlorid (Zers. > 190°)
35	0	2		Harz	Dihydrochlorid (Zers. > 180°)
36	S	1		215° (Äthylacetat)	Hydrochlorid (Zers. 170 - 172°)
37	S	1		77° (Äthylacetat)	Hydrochlorid (Zers. > 260°)
38	S	1		106-108° (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CH/H <sub>2</sub> O)	Dihydrochlorid (Zers. > 210°)
39	S	1		Harz	Dihydrochlorid (Zers. > 200°)
40	S	2		168° (Toluol)	Hydrochlorid (Zers. > 200°)
41	S	2		163° (Diisopropyläther)	Hydrochlorid (Zers. > 240°)

809834/0243

Beispiel-Nr.	X	n	R	Base Schmp. °C, (umkristallisiert aus)	Salz (Schmp. °C)
42	S	2		Harz	Dihydrochlorid (Zers. > 170°)
43	S	2		Harz	Dihydrochlorid (Zers. > 190°)
44	S	0		Harz	Hydrochlorid (Zers. > 160°)
45	O	1	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	137-138° (Äthylacetat)	Hydrochlorid (Zers. 254°)
46	O	2	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	127-128° (Cyclohexan)	Hydrochlorid (Zers. 208°)
47	S	1	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	120-121° (Äthylacetat)	Hydrochlorid (257-258°)
48	S	2	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	142-143° (Äthylacetat)	Hydrochlorid (Zers. > 160°)
49	S	2	-NHCH <sub>3</sub>	Harz	Hydrochlorid (224-226°)
50	O	2	-NHCH <sub>3</sub>	Harz	Hydrochlorid (Zers. > 130°)

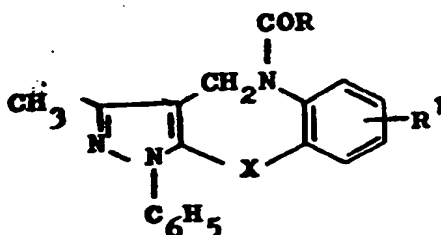
809834/074.3



Beispiel 51:3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepin-5-carbohydrazid

Zur gerührten Suspension von 3,4 g (10 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepincarbonylchlorid in 20 ml Alkohol werden 3,1 g 80 proz. Hydrazin auf einmal gegeben. Unter Erwärmung auf 40° entsteht eine klare Lösung aus der nach kurzer Zeit ein Niederschlag ausfällt. Es wird 20 ml Wasser zugegeben, abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und getrocknet. Schmp. 144 - 146°C.

Die Verbindungen der Beispiele in Tabelle 4 werden in Analogie zu Beispiel 51 aus den 5-Chlorcarbonylchloriden (Beispiel 20, 21, 22) und Ammoniak, Hydrazin bzw. N,N-Dimethylhydrazin erhalten. Die N-Octanoylverbindungen, Beispiel 56, 57, werden durch Reaktion der Hydrazide mit Caprylsäurechlorid in Chloroform/Pyridin dargestellt.

T A B E L L E 4

809834/0243

Beispiel	X	R <sup>1</sup>	R	Schmp. °C
52	S	H	-NH <sub>2</sub>	238°
53	S	H	-NHNH <sub>2</sub>	158-159°
54	O	H	-NHN(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	174-175° Hydrochlorid (168-170°)
55	O	7-Cl	-NHNH <sub>2</sub>	203-204°
56	S	H	-NHNHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	92-94°
57	O	7-Cl	-NHNHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	183-184°

Beispiel 58:

5-(3-Isopropylamino-2-hydroxy-propylaminocarbonyl)-3-methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-thiazepin

Ein Gemisch aus 7,1 g (20 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-thiazepin-5-carbonylchlorid, 3,3 g (25 mmol) 3-Isopropylamino-2-hydroxy-propylamin, 5,5 ml (40 mmol) Triäthylamin und 50 ml Dioxan werden 1 Stunde bei 90° gerührt. Die Mischung wird mit Wasser und Methylendichlorid aufgearbeitet, der organische Auszug mit Wasser neutral gewaschen und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Aceton gelöst, ein Überschuß Chlorwasserstoff in Äthanol zugegeben. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Dieses Monohydrochlorid der Titelverbindung schmilzt bei 234 + 235°C.

809834/0243

32

Beispiel 59:

3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-thiazepin-5-carbonsäure-2-diäthylaminoäthylester

Zur Lösung von 8,8 g (75 mmol) 2-Diäthylaminoäthanol in 50 ml Dioxan werden 1,8 g Natriumhydrid (60% Mineralölsuspension) portionsweise zugegeben. Nach Ende der Gasentwicklung werden 8,9 g (25 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-benzo[b]-1H-pyrazolo[4,3-f]-[1,4]-thiazepin-5-carbonylchlorid portionsweise zugegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Mischung wird in Eiswasser gegossen, mit Methylenchlorid wird dreimal extrahiert und die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum verbleibt ein öliger Rückstand der in Äther gelöst wird. Nach Zugabe eines Überschusses an Chlorwasserstoff in Äthanol fällt ein Feststoff aus, der abgesaugt und mit Äther gewaschen wird. Nach dem Trocknen schmilzt das Hydrochlorid der Titelverbindung oberhalb 150°C unter Zersetzung.

809834/0243

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**